

识别潜在的乳腺致癌物

2007年，美国国家科学院（National Academy of Science）要求对化学物测试模式进行转变，推荐毒性测试时不仅要对疾病终点如肿瘤或先天缺陷进行测试，也需要测试“上游”事件，后者可以反映在发育过程中可能导致疾病的早期变化。在EHP [123(12):1255-1264 (2015)]中，研究人员将该建议应用于新的框架中，从一种特定疾病（例如乳腺癌）着手，通过对相关的生物学机制进行分析，从而为疾病特异性化学风险评估识别合适的测试方法。

乳腺致癌物的危险识别方法（Hazard Identification Approach for Breast Carcinogens, HIA-BC）是由加利福尼亚大学（University of California, UC）伯克利分校乳腺癌和化学品政策项目（Breast Cancer and Chemicals Policy Project）开发的一种工具。由18位科学家组成的跨学科小组梳理了乳腺癌文献，并把与乳腺癌密切相关的分子、细胞、组织的变化按目录进行分类。这些生物学变化被分为三大类：内分泌干扰、乳腺发育改变，以及与癌症有关的进程，包括细胞周期变化和遗传毒性（引起DNA损伤的能力）。

该小组随后确定了能够检测这些生物变化的体内和体外实验，并将这些实验组装在HIA-BC框架内。HIA-BC提供每个健康效应终点的相关测试范例，即最新、最佳的实践和方法，而不是强制要求必须用哪种实验方法。

作者使用11种效应明确的化学物对HIA-BC进行了预测。这些化学物大部分是已知或怀疑的乳腺致癌物，还包括一种与癌症有关联但不是特异性的乳腺致癌物（砷）和一种对人无致癌性证据的化学物（己内酰胺）。研究人员使用这些效应明确的化学物能够确定HIA-BC是否能够正确地识别潜在的乳腺致癌物。

所有已知的致癌物在HIA-BC的多重测试中均显示出阳性结果，提示在实际使用中需对这些化学物进行更深入的研究。预测结果显示，即使是这些效应较为明确的化学物，也存在许多的数据盲区，主要集中在内分泌干扰和对乳腺发育的影响。几乎没有化学物能够通过包括遗传毒性、内分泌干扰、乳腺发育和癌症相关的细胞修饰在内的全套毒理学测试。

预试验还识别出美国联邦的高通量化学物筛选项目中存在的问题，包括美国环境保护署的ToxCast™和内分泌干扰物筛选项目（Endocrine Disruptor Screening Program）、美国国家毒理学计划（National Toxicology Program）的高通量筛选计划（High Throughput Screening Initiative）和多部门合作的Tox21计划。这些计划多依赖于体外实验，然而这些实验并不是特异性针对乳腺发育的一些最相关机制。作者写道：“虽然有显著的重叠，但全国性的筛选项目可以增加

按危害效应分		化学物优先次序		按暴露可能分	
化学物或其代谢物效应： ● 改变相关基因表达 ● 引起基因突变 ● 有内分泌活性 ● 改变乳房发育，或 ● 是否与已知的乳腺致癌物有相似的结构		高暴露可能的化学物判定： ● 通过生物监测或环境监测进行检测 ● 产量高或在商业产品或工作场所进行废弃处理 ● 可预测生物累积或环境持久性的理化性质 ● 或存在乳腺组织直接接触的可能		评估生命周期或产品使用寿命期间的暴露可能	
乳腺癌危害鉴定方法					
通路	效应终点	测试方法范例	效应终点	测试方法范例	测试方法范例
肿瘤相关机制	细胞周期改变	细胞增殖 凋亡减少	5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 细胞增殖实验 根据高介导型细胞增殖信号-生物素标记天麻碱 (TUNEL) 检测	雌激素活性	内分泌活性检测 (Ames 试验) 或等同测试
	内分泌干扰相关机制	雌激素受体介导的转录过程	雌激素筛选	雌激素特异性	子宫增生实验
		雌激素抑制雌激素介导的转录过程	雌激素筛选	雌激素样活性	Hershberger 实验
		雌激素、雌激素或孕酮合成或代谢相关酶	芳香酶活性测试	影响激素水平	类固醇或雌激素测试或免疫法测试
影响乳腺发育和成熟	效应终点	测试方法范例			
	雌性或雄性乳腺组织发育改变	破坏乳腺终末芽体 (TEB) 形成导管分支密度 雌激素受体或雌激素受体水平			
	雄性和雌性生殖改变	乳头腺瘤 周期改变 乳腺改变 青春期发育时相			
为更好地评估乳腺疾病，可在如下方面对现有的长期肿瘤生物测试进行调整和重新设计：包括乳腺组织的整体暴露，宫内暴露，生命全程影响评估，使用适合于暴露和效应评估的动物模型。					

乳房造影片 :© Mark Kostich/iStockphoto; 图表 : Schwarzman et al. (2015)

一些新的检测终点来增强乳腺致癌物的筛选效能，这些新的检测终点包括：a) Her2活化, b) 孕酮受体活性, c) 催乳素效应, d) ERβ活性的全覆盖, e) 与乳腺癌相关的附加基因的表达”。

位于法国的国际癌症研究机构“专著大纲”计划（International Agency for Research on Cancer Monographs Programme）的资深毒理学家Kathryn Guyton说：“乳腺癌是世界上第二大常见的癌症，也是女性中最常见的癌症。但与此同时，确定的乳腺致癌物则相对较少。”归因于环境化学物的乳腺癌比例仍然未知，但由于只有5%~20%的乳腺癌与遗传基因有关，那么环境因素就在乳腺癌病因中发挥重要作用。“这项研究提出了一个有趣且新颖的乳腺致癌物筛查策略，将有助于我们增加对乳腺癌环境归因的了解，” Guyton说。

有证据表明，遗传毒性和非遗传毒性机制均能驱动乳腺癌的发生和发展，这也是建立HIA-BC框架时的考虑。作者说，虽然这个计划的测试重点是乳腺癌，但同样的方法也可以用于开发与其他疾病相关的危险评估体系。

该文第一作者Megan Schwarzman是加州大学伯克利分校的医生、环境健康研究员。他说：“通过改进化学物的测试方式，我们真的有机会来检测那些能导致后期疾病发生的化学物。我渴望看到该项工作能继续扩展至其他疾病的研究，这样就可以使全国的化学物检测方法更为丰富。”

Wendee Nicole, 已为《发现》(Discover)、《科学美国人》(Scientific American) 及其他出版物撰稿。

本文参考文献请浏览英文原文
 译自EHP 123(12):A305 (2015)
 原文链接
 翻译：张蕴晖
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A305>